

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
28. August 2003 (28.08.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 03/070753 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **C07K 5/065**,  
A61K 38/05, 9/12, C07D 401/14, 401/239, 401/213,  
401/211, A61K 31/517, A61P 25/06

& CO. KG [DE/DE]; Binger Strasse 173, 55216 Ingelheim  
am Rhein (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01482

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **TRUNK, Michael**  
[DE/DE]; Selztalstrasse 44, 55218 Ingelheim am Rhein  
(DE). **WEILER, Claudius** [DE/DE]; An der Selzer Mühle  
28, 55218 Ingelheim-Grosswinterheim (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:  
14. Februar 2003 (14.02.2003)

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**; Binger Strasse  
173, 55216 Ingelheim am Rhein (DE).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,  
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,  
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,

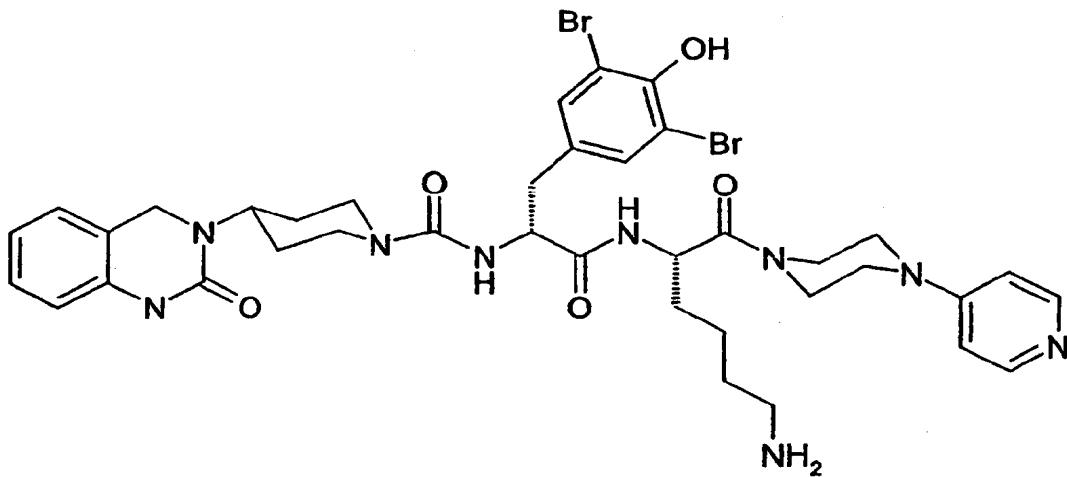
(30) Angaben zur Priorität:  
102 06 770.8 19. Februar 2002 (19.02.2002) DE

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von  
US): **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH**

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A POWDER INHALANT CONTAINING A SALT OF THE CGRP ANTAGONIST  
BIBN4096

(54) Bezeichnung: VERFAIREN ZUR HERSTELLUNG EINES PULVERINHALATIVUMS ENTHALTEND EIN SALZ DES  
CGRP-ANTAGONISTEN BIBN4096



WO 03/070753 A1

(57) Abstract: The invention relates to salts of the active substance 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-dibromo-N-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] of formula (I). The invention also relates to the production of these salts, a method for producing a powder inhalant containing a salt of the active substance BIBN4096, and to the powder inhalants themselves that can be obtained by using said method.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Salze der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibromo-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazine [BIBN4096] der Formel (I), deren Herstellung, ein Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums enthaltend ein Salz des Wirkstoffs BIBN4096 sowie die mittels des Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.



SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

**(84) Bestimmungsstaaten (regional):** ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

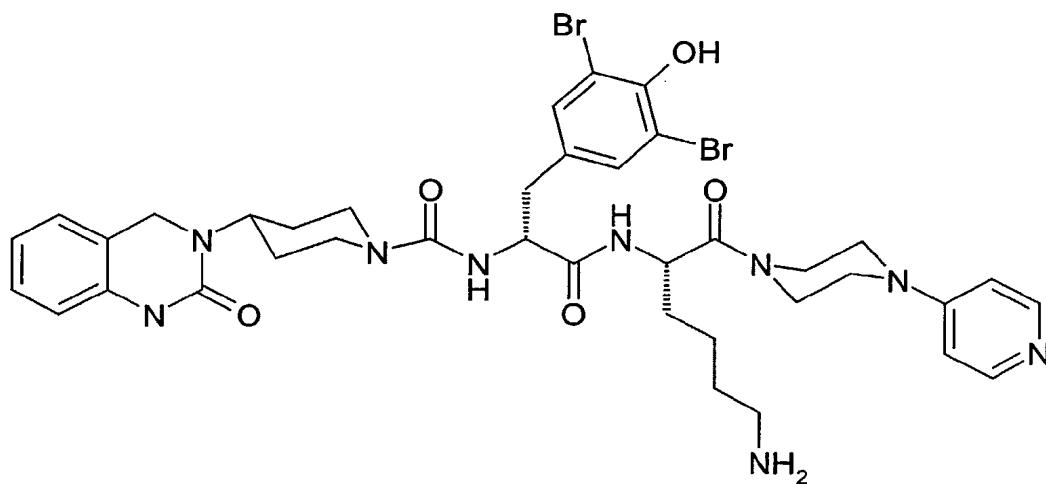
**Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums enthaltend  
ein Salz des CGRP-Antagonisten BIBN4096**

---

Die Erfindung betrifft Salze der Substanz 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel I, die unter Normalbedingungen (T < 50°C, relative Feuchte < 75%) in ihrem amorphen Zustand stabil vorliegen, Verfahren zu deren Herstellung, die Verwendung dieser Salze zur Herstellung eines Arzneimittels der Applikationsform Pulverinhalativum, insbesondere zur Herstellung eines Arzneimittels mit CGRP-antagonistischen Eigenschaften, sowie ein Verfahren, mit Hilfe dessen in einem einzigen Schritt die thermodynamisch stabilen bzw. stabilisierten Salze des Wirkstoffs im amorphen Zustand zu Mikropartikeln verarbeitet werden können.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren fallen die Salze in Form von sphärisch nanostrukturierten Mikropartikeln an, die zur Herstellung von Pulverinhalativa geeignet sind, bei denen keine weiteren Hilfsstoffe oder Zuschlagsstoffe (Trägermaterialien) benötigt werden, um ein technisch handhabbares Pulver, das sich direkt weiterverarbeiten lässt und das ausgezeichnete Eigenschaften hinsichtlich der Dispergierbarkeit aufweist und bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften ausreichend gut verarbeitbar ist, zu erhalten. Ein weiterer Aspekt der Erfindung sind die mittels des erfindungsgemäßen Verfahrens erhältlichen Pulverinhalativa.

Formel I:



## Stand der Technik

BIBN4096 stellt einen hochwirksamen CGRP-Antagonisten zur Behandlung von 5 Migräne dar, dessen Applikation mittels klassischer Darreichungsformen nicht auf oralem Wege möglich ist, da die Substanz sowohl als Wirkstoffbase als auch in Form ihrer Salze oral nur eine geringe Bioverfügbarkeit aufweist.

Bei der Applikationsform Pulverinhalativa werden Inhalationspulver, die in geeignete 10 Kapseln (Inhaletten) abgefüllt werden, mittels Pulverinhalatoren in die Lunge ausgebracht. Alternativ dazu kann eine inhalative Anwendung auch durch Applikation geeigneter pulverförmiger Inhalationsaerosole, die beispielsweise ein HFA134a, HFA227 oder deren Gemisch als Treibgas enthalten, erfolgen.

Dabei werden die Mikropartikel des reinen Wirkstoffes durch die Atemwege auf der 15 Lungenoberfläche z.B. in den Alveolen mittels des Inhalationsvorganges appliziert. Diese Partikel sedimentieren auf der Oberfläche und können erst nach dem Lösevorgang durch aktive und passive Transportvorgänge im Körper aufgenommen werden.

20 Bekannt in der Literatur sind Inhalationssysteme, in denen der Wirkstoff entweder als mikronisierte Suspension in einem passenden Lösungsmittelsystem als Träger vorliegt oder in Form eines trockenen Pulvers.

Üblicherweise werden Pulverinhalativa z.B. in Form von Kapseln zur Inhalation auf Basis der allgemeinen Lehre, wie sie in DE-A-179 22 07 beschrieben ist, unter 25 Verwendung der chemisch stabilsten Form des Wirkstoffs hergestellt. Dabei werden pharmazeutische Präparate, hergestellt durch Mischen eines fein zerteilten Medikaments mit einem größeren Trägermedium, in einem Luftstrom durch ein sogenanntes "Staubfließverfahren" unter Ausnutzung der Saugfunktion des Inhalators als Hauptenergiequelle dispergiert.

30 Ein kritischer Faktor bei solchen Mehrstoffsystemen ist eine gleichmäßige Verteilung des Arzneimittels in der Pulvermischung. Weiterhin ist eine zusätzliche Belastung der Lunge durch den Trägerstoff gegeben sowie das Auftreten von unerwünschten Wechselwirkungen, was zu Kompatibilitätsproblemen führen kann.

Ein bedeutender Aspekt bei der inhalativen Applikation des Wirkstoffes ist, dass nur Teilchen einer bestimmten aerodynamischen Größe in das Zielorgan Lunge gelangen. Die Teilchengröße dieser lungengängigen Partikel (inhalierbarer Anteil) liegt im Submikronbereich. Solche Partikel werden üblicherweise durch 5 Mikronisierung (Luftstrahlmahlung) erzeugt. Daraus ergibt sich oftmals, dass solche Partikel durch diesen mechanischen Schritt hinsichtlich ihrer Kristalleigenschaften komplex zusammengesetzt sein können. Ebenso bedingt die geometrische Form der Partikel des Ausgangsmaterials die morphologischen Eigenschaften des Mikronisats.

10 Neben dem Strahlmahlverfahren, wobei dem Luftstrahlmahlverfahren besondere Bedeutung zukommt, ist es auch möglich, ein geeignetes Mikronisat über Alternativverfahren herzustellen. Geeignete Mikronisierverfahren zur Herstellung von Mikropartikeln im Submikronbereich sind z.B. das Fällungsverfahren einschließlich der Verfahren, bei denen der Wirkstoff durch Einengen des Lösungsmittels über die 15 maximale Löslichkeit hinaus als nicht-kristalliner Feststoff (amorph) abgeschieden werden kann, die Fällung mittels superkritischer Gase, wie z.B. das RESS- oder das PGSS-Verfahren (J. Jung, M. Perrut: *Particle Design Using Supercritical Fluids*, J. Supercrit. Fluids 20 (2001), 179-219), das GASR-Verfahren (M.P. Gallager et al.: *Gas Antisolvent Recrystallization*, Am. Chem. Soc. (1989)), das PCA-Verfahren (D.J. 20 Dixon, K.P. Johnston: *Polymeric Materials Formed by Precipitation with compressed Fluid Antisolvent*, AIChE Journal (1993, Vol. 39(1), 127), die Gefriertrocknung, die Sprühtrocknung oder eine Kombination aus mehreren der vorstehend genannten Verfahren.

25 Literaturbekannt ist, dass mittels Sprühtrocknung lungengängige Partikel mit einer Größe zwischen 0.5 µm und 10 µm, bevorzugt zwischen 0.5 µm und 6 µm, hergestellt werden können. Üblicherweise werden aus solchen Sprühtrocknungspartikeln in Anlehnung an oben zitiertes Verfahren (DE-A-179 22 07) technisch handhabbare Formulierungen hergestellt, die eine ausreichende Dispergierbarkeit bei der 30 medizinischen Anwendung (Inhalation) aufweisen [Y.-F. Maa, P.-A. Ngyuyen, J.D. Andya, N. Dasovich, T.D. Sweeny, S.J. Shire, C.C. Hsu, Pharmaceutical Research, 15, No. 5 (1998), 768-775; M.T. Vidgrén, P.A. Vidgrén, T.P. Paronen, Int. J. Pharmaceutics, 35 (1987), 139-144; R.W. Niven, F.D. Lott, A.Y. Ip, J.M. Cribbs, Pharmaceutical Research, 11, No. 8 (1994), 1101-1109].

Neben diesen Beispielen gibt es weitere, vor allem von pharmazeutischen Unternehmen vorgestellte Herstelltechniken auf Basis von Sprühtrocknungsverfahren, die spezielle Formulierungen für Pulverinhalativa beschreiben.

5 Neben den vorstehend angegebenen Erfordernissen ist generell zu berücksichtigen, dass jede Änderung des Feststoffzustandes eines Arzneimittels, welche dessen physikalische und chemische Stabilität sowie technischen Eigenschaften verbessern kann, gegenüber weniger stabilen Formen desselben Arzneimittels einen erheblichen Vorteil ergibt.

10

### **Problemstellung**

Die komplexe Aufgabe der vorliegenden Erfindung bestand primär in der Bereitstellung einer bioverfügbaren Formulierung für die Salze des hochwirksamen 15 CGRP-Antagonisten BIBN4096. Die erfindungsgemäße Formulierung sollte zur Behandlung der akuten, bei Migräne sehr plötzlich eintretenden Schmerzzustände einen schnellen Wirkungseintritt zeigen. Das bedeutet, dass eine rasche Aufnahme des Wirkstoffs und ein schneller Anstieg des Plasmaspiegels gewährleistet sein müssen.

20

Daher bestand die Aufgabe weiterhin in der Bereitstellung neuartiger, ausreichend stabiler Salze von BIBN4096, die in besonderer Art und Weise zur Herstellung von Pulverinhalativa geeignet sind, welche ohne Zusätze von Trägermaterialien -zur Vermeidung der daraus resultierenden Probleme bei der Verabreichung als 25 Mehrstoffgemisch- direkt einsetzbar sind. Die einzelnen sphärisch nanostrukturierten Mirkopartikel des Pulvers sollten daher sowohl von ihrer Partikelgröße (Aerodynamik) als auch bezüglich ihrer Dispergierbarkeit geeignet sein, inhalativ dargereicht zu werden. Ferner sollte die Formulierung in möglichst wenigen Arbeitsschritten zugänglich und das Pulver technisch bezüglich seiner kohäsiven Eigenschaften 30 ausreichend gut verarbeitbar sein.

## Beschreibung der Erfindung

Ein schneller Wirkungseintritt zur Behandlung von akuten Schmerzzuständen sowie ein hoher Plasmaspiegel der Salze des Wirkstoffs BIBN4096 innerhalb kürzester Zeit 5 lässt sich neben der intravenösen Gabe am besten über die Lunge als Aufnahmegergan realisieren.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung wurde nun überraschend gefunden, dass die Salze von BIBN4096 durch eine inhalative Darreichung in ausreichendem Maße 10 bioverfügbar gemacht werden können. Es hat sich herausgestellt, dass bei inhalativer Gabe des Wirkstoffs in Form sphärisch nanostrukturierter Mikropartikel eine Bioverfügbarkeit von ca. 60% bezogen auf den Feinanteil der Formulierung (entspricht FPD bestimmt nach USP 24 Suppl. 2000) erreicht werden kann.

15 Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die Säureadditions- salze der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3- yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel (I).

20 Ein bevorzugter erster Gegenstand sind diejenigen Säureadditionssalze, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[4-(3,4- dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyri- dinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -p-Toluolsulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, 25 -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat und -Hydroxysuccinat, wobei das 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[4-(3,4-dihydro- 2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)- piperazin-Hydrochlorid, das -Sulfat und das -Hydrobromid besonders bevorzugt und das 30 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]- carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid ganz besonders bevorzugt sind.

Die vorstehend genannten Salze liegen unter Normalbedingungen ( $T < 50^\circ\text{C}$ , relative Feuchte < 75%) in einem stabilen, amorphen Zustand vor.

Sie können analog literaturbekannten Verfahren hergestellt werden. Beispielsweise lassen sich die Salze durch Lösen der Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel wie

5 Wasser oder einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, Zugabe der entsprechenden Säure im Überschuss, bevorzugt durch Zugabe von 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der entsprechenden Säure, und anschließendem Entfernen des Lösungsmittels z.B. unter verminderter Druck mittels eines Rotationsverdampfers, durch Gefriertrocknung, durch Sprühtrocknung 10 oder vergleichbaren Verfahren, bei denen der Lösung das Lösungsmittel entzogen wird, darstellen. Weitere Verfahren sind diejenigen, bei denen die Substanz über eine Anreicherung im Lösungsmittel, wobei eine Übersättigung erreicht wird, als Feststoff gewonnen werden kann.

15 Ein zweiter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend erwähnten Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, dass

20 (a) die Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser und einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, gelöst wird,

25 (b) die so hergestellte Lösung mit einem Überschuss der Säure, bevorzugt mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der Säure, versetzt wird und

(c) das Lösungsmittel entfernt wird.

Bei dem vorstehend genannten Verfahren wird das Lösungsmittel bevorzugt mittels Sprühtrocknung entfernt.

30 Weiterhin wurde gefunden, dass sich die Salze des Wirkstoffs BIBN4096 durch ein ausgezeichnetes Lösungsverhalten von >> 1 mg/ml in Wasser bei einem pH-Wert von 7 auszeichnen. Sie zeichnen sich ebenfalls durch spezielle physikalische und physikochemische Eigenschaften aus, die zu einer verbesserten pharmakolo-

gischen/pharmakokinetischen Wirkung bei inhalativer Anwendung der Substanz führen.

Dabei liegen die Vorteile in besonderen pharmakologischen/pharmakokinetischen Eigenschaften bestimmter Salzformen der Wirksubstanz begründet, was dazu führt, 5 dass einhergehend mit der sehr guten Löslichkeit eine umfangreiche und/oder sehr schnelle Verfügbarkeit gegeben ist. Die Verfügbarkeit der Substanz -sowohl quantitativ, bezogen auf die verabreichte Wirkstoffmenge, als auch bezogen auf einen möglichst schnell zu erreichenden hohen Plasmaspiegel- wird neben den biochemischen Eigenschaften der Substanz auch durch physikochemische 10 Eigenschaften bedingt. Sofern ein Feststoff -wie im Falle eines Pulverinhalativums- verabreicht wird, sind im speziellen hierbei die Parameter absolute Löslichkeit im Umgebungsmedium als auch Lösungsgeschwindigkeit im Umgebungsmedium als Funktion der lokalen Konzentration des Wirkstoffes und der Zeit zu berücksichtigen. 15 Während hingegen z.B. für orale Darreichungen, bei denen sich der Wirkstoff bedingt durch die Formulierung möglichst schnell im Umgebungsmedium verteilt, die oben genannten Parameter aufgrund der geringen lokalen Konzentration des Wirkstoffes gegebenenfalls eine untergeordnete Rolle spielen können und somit diese Parameter nicht bzw. nur bedingt durch die Salzform gesteuert werden, sondern üblicherweise mittels spezieller Formulierungen beeinflusst werden, sind diese 20 physikalisch-chemischen Eigenschaften für Pulverinhalativa von großer Bedeutung.

Durch weitere technische Bearbeitung können aus den vorstehend genannten Salzen neuartige, stabile Formulierungen für Pulverinhalativa unter Verzicht eines Trägermaterials hergestellt werden. Prinzipiell können diese Salze durch geeignete 25 Mikronisierverfahren in eine Partikelgröße < 10 µm überführt werden, die dann beispielsweise durch Zumischung von Hilfsstoffen in die geeignete Form (Pulvermischung) gebracht werden, so dass dadurch die technischen Eigenschaften wie Verarbeitbarkeit und Stabilität des Produktes gewährleistet wird. Diese Pulvermischungen können prinzipiell in vordosierten Systemen (z.B. Inhalatoren) oder 30 auch in geeigneten Mehrdosissystemen ihre Anwendung finden.

Ein dritter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung eines der vorstehend genannten Säureadditionssalze zur Herstellung des erfindungsgemäßen Pulverinhalativums zur Behandlung von Migräne.

5 Erfindungsgemäß wurde gefunden, dass die Salze von BIBN4096 durch ein Sprühtrocknungsverfahren überraschenderweise morphologisch so verändert werden können, dass ein derart hergestelltes Pulver ohne weitere Schritte, vor allem ohne die Notwendigkeit des Mischens mit einem größeren Trägermaterial, direkt in ein Primärpackmittel abgefüllt werden kann und aus diesem heraus mittels eines  
10 Pulverinhalationsdevices zur Inhalation ausgebracht werden kann.

Dabei kann das Herstellverfahren so gesteuert werden, dass die Partikel in geeigneter Korngröße vorliegen, üblicherweise zwischen 0.1 und 10 µm und diese Partikel solche Oberflächeneigenschaften besitzen, dass diese leicht verwirbelbar/dispergierbar sind.

15

Es wurde ferner gefunden, dass die Partikelmorphologie einschließlich der Partikelgröße maßgeblich durch die Wahl der Prozessparameter und Herstellparameter gezielt gesteuert werden kann. Dabei ist es überraschend, dass Pulver dieser Substanz, die mittels "klassischem" Strahlmahlverfahren mikronisiert wurden  
20 und in einem vergleichbaren Korngrößenspektrum vorliegen, sich jedoch morphologisch von Partikeln, die gemäß dieser Erfindung hergestellt wurden, bezüglich ihrer Oberflächeneigenschaften/Partikel-Partikel-Wechselwirkungen grund- sätzlich unterscheiden. Dies zeigt sich daran, dass sich der Qualitätsparameter "Fine  
25 Particle Fraction of Delivered Dose" (z.B. nach Methode zur Bestimmung der "Aerodynamic Particle Size Distribution" - USP 24 oder Pharm. Eur. Suppl. 2000) um den Faktor 10 und mehr verbessert. Da gleichzeitig auf ein Trägermaterial in der Formulierung verzichtet werden kann, verbessert sich bei vorgegebener applizierbarer Pulvergesamtmenge die tatsächlich dem Patienten verfügbare absolute Wirkstoffdosis um einen noch bedeutend höheren Faktor.

30

Das erfindungsgemäße Herstellverfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff in geeigneter Weise gelöst, versprüht und in einem Sprühturm getrocknet wird. Das Prinzip der Sprühtrocknung besteht darin, eine Lösung oder Suspension des zu trocknenden Produkts in feine Tröpfchen zu zerteilen und mit einem heißen

Gasstrom zu trocknen. Der nach Verdampfen des Lösungsmittels zurückbleibende Feststoffanteil wird aus dem Gasstrom mittels eines Massenkraftabscheiders (z.B. Zyklon) und/oder durch eine Filtereinheit abgetrennt und gesammelt. Die so hergestellten Mikropartikel zeichnen sich dabei durch spezielle Werte hinsichtlich 5 Partikelgröße, spezifischer Oberfläche und Morphologie aus.

Als geeignete Lösungsmittel haben sich Wasser oder ein wässriges Puffersystem vom pH-Wert zwischen 6 und 8 herausgestellt. Dabei wird der als freie Base vorliegende Wirkstoff erfindungsgemäß in einer wäßrigen Lösung, die entsprechend 10 der zu lösenden Wirkstoffmenge mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten einer Säure versetzt wird, in Form des entsprechenden Salzes in Lösung gebracht. Als Säuren werden dabei erfindungsgemäß bevorzugt anorganische Säuren, wie beispielsweise die Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Kohlensäure Methansulfonsäure oder *p*-Toluolsulfonsäure, Fruchtsäuren, wie 15 beispielsweise die Zitronensäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Milchsäure, Bernstein- säure oder Gluconsäure, Carbonsäuren, wie beispielsweise die Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure oder Hexansäure, sowie weitere organische Säuren, wie beispielsweise die Oxalsäure, Fumarsäure, Mandelsäure oder Maleinsäure verwen- 20det, wobei die Verwendung von Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Schwefel- säure und insbesondere die Verwendung von Salzsäure von besonderer Bedeutung ist.

Die Einstellung der Wirkstoffkonzentration dient primär dazu, den Prozess 25 wirtschaftlich zu gestalten. Dabei sind jedoch der einzustellenden Wirkstoffkonzentration Grenzen gesetzt, die dadurch vorgegeben werden, dass die Oberflächen- eigenschaften und die Morphologie der Partikel durch ein bestimmtes Verhältnis zwischen Tropfengröße und Feststoffkonzentration optimiert werden können. Üblicherweise ist eine Konzentration zwischen 0.5 und 25% Gewichtsprozent, in bevorzugter Art und Weise zwischen 1 und 20 Gewichtsprozent, in sehr bevorzugter 30 Art und Weise zwischen 2 und 10 Gewichtsprozent zu wählen. Die Tropfengröße ist ein entscheidender Parameter zur Erzeugung inhalierbarer Partikel. In Abhängigkeit der verwendeten Düse ist der Sprühgasdurchsatz in Kombination mit dem Lösungs- durchsatz so zu wählen, dass die gewünschte Tropfengröße erzielt wird. Da es eine Vielzahl von Parameter-Kombinationen Düse-Sprühgasdurchsatz-Lösungsdurchsatz

gibt, die zu einer geeigneten Tropfengröße führen, wird eine sinnvolle Spezifizierung des Verfahrens über die Tropfengröße getroffen, welche beim Prozess gewählt werden soll. Diese kann durch den Kennwert  $X_{50}$  (Medianwert = Teilchengröße/Tropfengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt bezüglich der 5 Volumenverteilung der einzelnen Teilchen/Tropfen), der im Bereich zwischen 1.5 µm und 30 µm, bevorzugt zwischen 1.5 µm und 20 µm, besonders bevorzugt zwischen 1.5 µm und 8 µm, liegen sollte, sowie den Kennwert  $Q_{(5.8)}$  (entspricht der Teilchenmenge, die bezogen auf die Volumenverteilung der Tröpfchen unterhalb von 10 5.8 µm liegt), der zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100% und besonders bevorzugt zwischen 50% und 100% liegen sollte, charakterisiert werden.

Technisch umgesetzt wird dies, in dem eine entsprechende kommerzielle Düse, z. B. Ein- oder Mehrstoffdüsen, die in Abhängigkeit der Düsenparameter (z. B. Rotationsgeschwindigkeit bei Rotationszerstäubern oder angesetztem Zerstäubungsdruck und 15 des daraus resultierenden Massestroms des Zerstäubungsgases bei Zweistoffdüsen) sowie der Spray-Rate (Volumenstrom "Sprühlösung") diese Charakteristika aufweist, eingesetzt wird. Neben den besonderen Bedingungen, die im eigentlichen Sprühprozess eingehalten werden müssen, um geeignete Tröpfchen für den Trocknungsprozess zu generieren, zeigt sich, dass die Oberflächeneigenschaften 20 der Partikel auch durch die Wahl der Trocknungsparameter positiv/gezielt beeinflusst werden können. Die entscheidenden Kenngrößen, die in den Trocknungsschritt einfließen, sind Eingangs- und Ausgangstemperatur des Trocknungsgases, sowie der Volumenstrom des durchgesetzten Trockengases.

Es ist zu beachten, dass die Tropfen mit geeigneter Tropfengröße so durch die 25 Trocknungskammer geführt werden, dass die Tröpfchen und die getrockneten Partikel nicht oder nur geringfügig in Berührung mit der Wand des Sprühturms kommen. Dies wird durch Düsen mit entsprechendem Sprühkegel, durch einen Sprühturm mit geeignetem Durchmesser und durch die Strömungsbedingungen in der Apparatur erzielt. Die Ausgangstemperatur muss für den Prozess so angepasst 30 werden, dass das Pulver einen ausreichend geringen Restlösemittelgehalt aufweist und somit eine ausreichende chemische und physikalische Stabilität erreicht wird. Diese ist idealerweise gegeben, wenn die Ausgangs-Temperatur im Bereich der Siedetemperatur des Lösungsmittels bzw. gering darüber gehalten wird. Dagegen ist die Einlasstemperatur des Trocknungsgases so zu wählen, dass in Kombination mit

dem Parameter Volumenstrom "Trocknungsgas" sowie Spray-Rate das Trocknen so schonend abläuft, dass Partikel mit geeigneten Oberflächeneigenschaften entstehen.

Ein vierter Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung eines

5 Pulverinhalativums, umfassend die Schritte

(a) Lösen des Wirkstoffs BIBN4096 in Wasser oder einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, enthaltend entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge einen Überschuss, bevorzugt 10 0.9 bis 1.1 Äquivalente, einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, wobei der Wirkstoff in das entsprechende Salz übergeführt wird,

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass 15 ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert  $X_{50}$  im Bereich von 1.5 bis 30  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1.5 bis 20  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1.5 bis 8  $\mu\text{m}$ , und  $Q_{(5.8)}$  zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 50% und 100%, erzielt wird,

(c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases 20 unter Anwendung folgender Parameter:

- einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100 °C bis 350 °C, bevorzugt zwischen 120 °C und 250 °C und besonders bevorzugt zwischen 130 °C und 200 °C,

25

- einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40 °C bis 120 °C (vgl. Beispiel),

- einem Volumenstrom des Sprühgases von 1  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$ ,

30

- einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 1500  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , bevorzugt von 15  $\text{Nm}^3/\text{h}$  bis 150  $\text{Nm}^3/\text{h}$ , und

(d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trockungsgasstrom auf übliche Weise.

Die erfindungsgemäß dargestellten Partikel weisen eine hohe physikalische Stabilität

5 auf. Insbesondere ermöglichen die Partikeleigenschaften bei der Anwendung als Pulverinhalativum einen hohen Feinanteil bei der Ausbringung, technisch bestimmt z.B. mittels Kaskadenimpaktormessung (Andersenkaskaden-Impaktor, nach USP 24 bzw. Pharm. Eur. Suppl. 2000). Typischerweise ist der Anteil der Partikel nach dieser 10 Methode, die kleiner als 5 µm (aerodynamisch) sind, größer 15%, es werden dabei zum Teil sogar Feinanteile von mehr als 50% erreicht. Neben diesem Key-Parameter für Inhalativa zeichnet sich das Pulver dadurch aus, dass es sich mit gängigen 15 technischen Verfahren weiterverarbeiten lässt. Gekennzeichnet sind so hergestellte Pulver durch die physikochemischen Parameter Partikelgröße, z.B. gemessen mittels Laserbeugung, sowie spezifische Oberfläche, z.B. gemessen mittels Mehrpunkt B.E.T. Messung. Für den Kennwert  $Q_{(5.8)}$  liegt die Partikelgröße so hergestellter 20 Pulver typischerweise zwischen 50% und 100% sowie für den Parameter  $X_{50}$  zwischen 1 µm und 6 µm. Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt sind, weisen dabei typischerweise Werte für die Spezifische Oberfläche zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 20 m<sup>2</sup>/g, idealerweise zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 10 m<sup>2</sup>/g auf. Geometrisch weisen 25 Partikel, die nach obigen Verfahren hergestellt werden, Partikelformen auf, die je nach Versuchsbedingung zwischen den Extrema "Kugelform", "Kugelform mit Hohlraum, evtl. mit Loch", "Kugelform mit nach innen-geformten Wölbungen", sowie "zusammengefallene Hohlkörper" beschrieben werden können. Rasterelektronenmikroskopisch ist die Oberfläche solcher Partikel weitestgehend glatt bzw. an der Oberfläche (sphärisch) nanostrukturiert.

Ein fünfter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Pulverinhalativum,

enthaltend eines der vorstehend erwähnten Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-

[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-

30 D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin [BIBN4096] der Formel (I) in Form von Mikropartikeln, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 20 m<sup>2</sup>/g aufweisen, bevorzugt zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 10 m<sup>2</sup>/g,

(b) der Kennwert Q<sub>(5,8)</sub> zwischen 50% und 100 % und

5

(c) der Parameter X<sub>50</sub> zwischen 1 µm und 6 µm liegt.

Ein sechster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Pulverinhaltivum, erhältlich nach einem voranstehend genannten erfindungsgemäßen Verfahren.

## Experimenteller Teil

### 1) Meßverfahren

#### 5 a) Bestimmung der Partikelgröße mittels Laserbeugung (Frauenhoferbeugung):

10 Meßmethode: Zur Bestimmung der Partikelgröße wird das Pulver mittels Dispergiereinheit einem Laserbeugungs-Spektrometer zugeführt. Unter dem Medianwert  $X_{50}$  versteht man die Teilchengröße, unterhalb derer 50% der Teilchenmenge liegt. Der  $Q_{(5,8)}$  – Wert beschreibt den prozentualen Anteil der Teilchen, die eine Größe unterhalb von 5.8  $\mu\text{m}$  aufweisen.

15 Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec

Software: WINDOX 4

Dispergiereinheit: RODOS / Dispergierdruck: 3 bar

Brennweite: 100 mm [Meßbereich: 0.9.....175 $\mu\text{m}$ ]

Auswertemodus: HRLD (V 4)

#### 20 b) Bestimmung der Spezifischen Oberfläche:

25 Meßmethode: Die Bestimmung der spezifischen Oberfläche erfolgt, indem die Pulverprobe einer Stickstoffatmosphäre bei unterschiedlichen Drücken ausgesetzt wird. Durch Abkühlung der Probe erfolgt eine Kondensation der Stickstoffmolekülen auf der Oberfläche der Partikel. Die kondensierte Stickstoffmenge wird über den Druckabfall im System bestimmt und die spezifische Oberfläche der Probe über den Flächenbedarf von Stickstoff und der Probeneinwaage berechnet.

30 Meßgerät Tri Star Multi Point BET, Fa. Micromeritics

Ausheizstation: VacPrep 061, Fa. Micromeritics

Ausheizen: ca. 12 h / 40 °C

Analysenparameter

Probengefäß:  $\frac{1}{2}$  inch; mit "filler rod"

5 Analyseverfahren: 16 Punkt BET Oberflächenbestimmung  
0.05 bis 0.20 p/p<sub>0</sub>

absolute Druck-Toleranz: 5.0 mm Hg

relative Druck-Toleranz: 5.0%

Evakuierungs-Geschwindigkeit: 50.0 mm Hg/Sekunde

10 Evakuierungsschwellenwert: 10.0 mm Hg

Evakuierungsdauer: 0.1 h

Leervolumen: Dewargefäß-Absenkung, t: 0.5 h

Haltezeit: 20 Sekunden

Minimale Gleichgewichts-

15 einstellungsdauer: 600 Sekunden

Adsorbens: Stickstoff

c) Bestimmung der Tropfengröße mittels Laserbeugung (nach Mie):

20 Meßgerät: Laser-Beugungs-Spektrometer (HELOS), Fa. Sympatec

Software: WINDOX 4

Brennweite: 100 mm [Meßbereich: 0.9.....175  $\mu$ m]

Meßmethode: Die Ermittlung der Tropfengröße erfolgt, indem die Düse aus dem Sprühtrockner herausgenommen wird und der Spray im oberen Drittel des Sprühkegels zentrisch in den Laserstrahl gebracht wird. Die Messung erfolgt bei Raumtemperatur mit Wasser als Referenzmedium unter ansonsten gleichen Bedingungen.

## 2) Beispiele für Sprühparameter

Beispiel 1: Sprühparameter, geeignet für eine wässrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

5

Konzentration Lösung	10 g BIBN4096 in 100 ml einer 0.115 mol / L HCl
Tröpfchengröße (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur) $X_{50}$	71% 3.9 µm
Volumenstrom "Sprührate"	9 ml/min
Sprühdruck (Düsentyp)	4.6 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Volumenstrom "Zerstäubungsdruck" (Düsentyp)	2211 Normliter / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	30 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 2: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	9.1 g/100g
Lösungsmittel:	0.115 mol / L HCl
Tröpfchengröße (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	Q <sub>(5.8)</sub> < 10%
X <sub>50</sub>	13 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruck (Düsentyp)	1.0 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas. Düsentyp	0.72 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	104 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35–36 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 3: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	4.0 g/100g
Lösungsmittel:	0.05 mol / L HCl
Tröpfchengröße (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur) $X_{50}$	69% 5 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.63 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6.1 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas (Düsentyp)	3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	98-99 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 4: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	10.3 g/100g
Lösungsmittel:	0.13 mol / L HCl
Tröpfchengröße (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur) $X_{50}$	69% 5 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.63 L / h
Sprühdruck (Düsentyp)	6.1–6.2 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3.4 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	98–101 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 5: Sprühparameter, geeignet für eine wässrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	2 g/100g
Lösungsmittel:	0.012 mol / L Schwefelsäure
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: $H_2O$ bei Raumtemperatur) $X_{50}$	39% 7.0 $\mu m$
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruck (Düsentyp)	3.3–3.5 bar Überdruck ( $N_2$ ) ( <i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm</i> , <i>Art.-Nr. 04364</i> )
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	2.1 kg / h ( <i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm</i> , <i>Art.-Nr. 04364</i> )
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	101 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm $m^3$ / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 6: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	5g/100g
Lösungsmittel:	0,02 mol / L Citronensäure
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: $H_2O$ bei Raumtemperatur)	55%
$X_{50}$	5.5 $\mu m$
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruck (Düsentyp)	4.4–4.6 bar Überdruck ( $N_2$ ) ( <i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm</i> , <i>Art.-Nr. 04364</i> )
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	2.8 kg / h ( <i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm</i> , <i>Art.-Nr. 04364</i> )
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	99 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm $m^3$ / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 7: Sprühparameter, geeignet für eine wässrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	10 g/100g
Lösungsmittel:	0.06 mol / L Weinsäure
Tröpfchengröße (Referenzlösung: H <sub>2</sub> O bei Raumtemperatur)	60% $X_{50}$ 5.3 µm
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruck (Düsentyp)	4.7–4.9 bar Überdruck (N <sub>2</sub> ) (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3 kg / h (BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	101 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm m <sup>3</sup> / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 8: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	20 g/100g
Lösungsmittel:	0.26 mol / L HBr
Tröpfchengröße $Q_{(5.8)}$ (Referenzlösung: $H_2O$ bei Raumtemperatur)	69%
$X_{50}$	5.1 $\mu m$
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6 bar Überdruck ( $N_2$ ) <i>(BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)</i>
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3.4 kg / h <i>(BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364)</i>
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm $m^3$ / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

Beispiel 9: Sprühparameter, geeignet für eine wäßrige BIBN4096-Lösung  
(modifizierter BÜCHI-Sprühturm):

Konzentration Lösung	5g/100g
Lösungsmittel:	0.06 mol / L Methansulfonsäure
Tröpfchengröße (Referenzlösung: $H_2O$ bei Raumtemperatur)	69% $X_{50}$ 5.1 $\mu m$
Volumenstrom "Sprührate"	0.54 L / h
Sprühdruk (Düsentyp)	6 bar Überdruck ( $N_2$ ) ( <i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364</i> )
Massenstrom Sprühgas Düsentyp	3.4 kg / h ( <i>BÜCHI Sprühdüse 0.7 mm, Art.-Nr. 04364</i> )
Eingangstemperatur	150 °C
Ausgangstemperatur	100 °C
Volumenstrom "Trocknungsgas"	35 Norm $m^3$ / h
Querschnitt Trockenturm	105 mm

5

3) Charakterisierung der erhaltenen Feststoffpartikel aus einigen der oben genannten Beispiele:

Beispiel 1:

10

Partikelgröße	$X_{50}$	2.5 $\mu m$
	$Q_{(5.8)}$	97%

Beispiel 2:

Partikelgröße	$X_{50}$	5.5 $\mu\text{m}$
	$Q_{(5.8)}$	53.3%
Spezifische Oberfläche	$S_m$	1.9 $\text{m}^2/\text{g}$

Beispiel 3:

5

Partikelgröße	$X_{50}$	2.4 $\mu\text{m}$
	$Q_{(5.8)}$	96.7%
Spezifische Oberfläche	$S_m$	5.0 $\text{m}^2/\text{g}$

Beispiel 4:

Partikelgröße	$X_{50}$	3.0 $\mu\text{m}$
	$Q_{(5.8)}$	90.0%
Spezifische Oberfläche	$S_m$	3.4 $\text{m}^2/\text{g}$

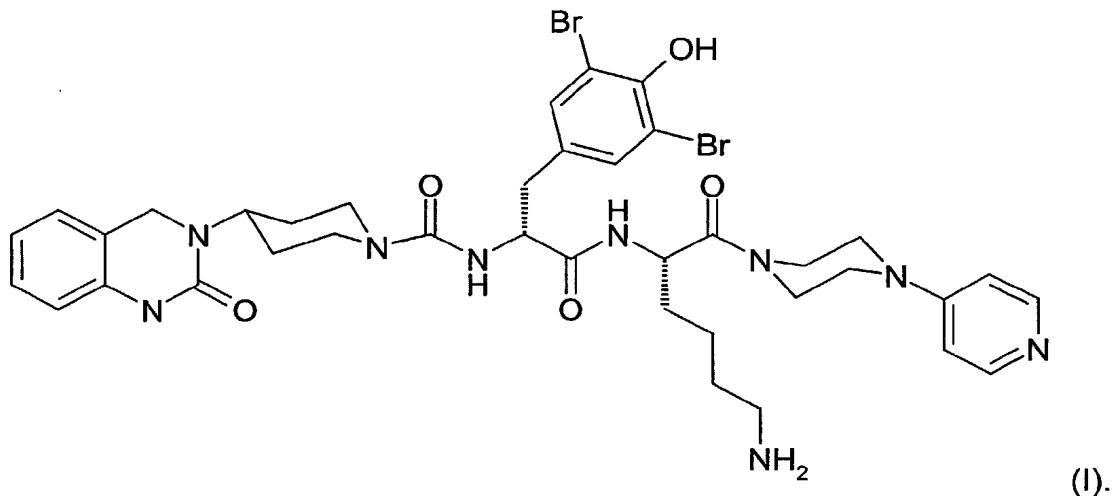
10

### **Kurzbeschreibung der Abbildungen**

15 Figuren 1 bis 4 zeigen rasterelektronische Aufnahmen von Mikropartikeln, welche aus einigen der oben genannten Beispiele nach dem erfindungsgemäßen Verfahren aus einer wässrigen Sprühlösung hergestellt wurden.

## Patentansprüche

1. Säureadditionssalze der Wirkstoffbase 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin  
5 [BIBN4096] der Formel



2. Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe  
10 bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat, -Phosphat, -Hydrobromid, -Carbonat, -Methansulfonat, -Nitrat, -Citrat, -Malat, -Tatrat, -Lactat, -Succinat, -Gluconat, -Acetat, -Formiat, -Propionat, -Capronat, -Oxalat, -Maleat, -Fumarat, -Mandelat, -Hydroxysuccinat und -p-Toluolsulfonat.

15

3. Säureadditionssalze gemäß Anspruch 1, die ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin-Hydrochlorid, -Sulfat und Hydrobromid.

20

4. 1-[N<sup>2</sup>-[3,5-Dibrom-N-[[4-(3,4-dihydro-2(1H)-oxochinazolin-3-yl)-1-piperidinyl]carbonyl]-D-tyrosyl]-L-lysyl]-4-(4-pyridinyl)-piperazin Hydrochlorid.

5. Verfahren zur Herstellung der Säureadditionssalze gemäß einem der Ansprüche 1  
25 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) die Wirkstoffbase in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasser und einem wässrigen Puffersystem mit einem pH-Wert zwischen 4 und 8, bevorzugt zwischen 6 und 8, gelöst wird,

5

(b) die so hergestellte Lösung mit einem Überschuss der Säure, bevorzugt mit 0.9 bis 1.1 Äquivalenten der Säure, versetzt wird und

(c) das Lösungsmittel entfernt wird.

10

6. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel bei verminderterem Druck oder mittels Sprühtrocknung entfernt wird.

15

7. Verfahren gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Lösungsmittel mittels Sprühtrocknung entfernt wird.

8. Verwendung eines Säureadditionssalzes von BIBN4096 gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Herstellung eines Pulverinhalativums zur Behandlung von Migräne.

20

9. Verfahren zur Herstellung eines Pulverinhalativums, umfassend die Schritte

(a) Lösen des nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 5 bis 7 hergestellten Salzes oder

25

Lösen des Wirkstoffs BIBN4096 in einem wässrigen System, enthaltend entsprechend der zu lösenden Wirkstoffmenge einen Überschuss, bevorzugt 0.9 bis 1.1 Äquivalente, einer Mineralsäure oder einer organischen Säure, wobei der Wirkstoff in das entsprechende Salz übergeführt wird,

30

(b) Versprühen der so gewonnenen Wirkstofflösung auf übliche Weise, so dass ein Sprühnebel mit einer Tropfengröße mit dem Kennwert  $X_{50}$  von 1.5 bis 30  $\mu\text{m}$ , bevorzugt von 1.5 bis 20  $\mu\text{m}$ , besonders bevorzugt von 1.5 bis 8

$\mu\text{m}$ , und  $Q_{(5,8)}$  zwischen 10% und 100%, bevorzugt zwischen 20% und 100%, besonders bevorzugt zwischen 50% und 100% erzielt wird,

5 (c) Trocknen des so erhaltenen Sprühnebels mit Hilfe eines Trocknungsgases unter Anwendung folgender Parameter:

- einer Eingangstemperatur des Trocknungsgases von 100 °C bis 350 °C, bevorzugt zwischen 120 °C und 250 °C und besonders bevorzugt zwischen 130 °C und 200 °C,
- 10 • einer Ausgangstemperatur des Trocknungsgases von 40 °C bis 120 °C,
- 15 • einem Volumenstrom des Sprühgases von 1 Nm<sup>3</sup>/h bis 15 Nm<sup>3</sup>/h und
- einem Volumenstrom des Trocknungsgases von 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 1500 Nm<sup>3</sup>/h, bevorzugt von 15 Nm<sup>3</sup>/h bis 150 Nm<sup>3</sup>/h, und

20 (d) Abtrennen des getrockneten Feststoffanteils aus dem Trockungsgasstrom auf übliche Weise.

25 10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprüh-trocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 0.5 bis 25 Gew.-% aufweist.

30 11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprüh-trocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 1 bis 20 Gew.-% aufweist.

12. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass die zur Sprüh-trocknung verwendete Wirkstofflösung eine Konzentration von 2 bis 10 Gew.-% aufweist.

13. Pulverinhalativum, enthaltend ein Salz gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4 in Form von sphärisch nanostrukturierten Partikeln, dadurch gekennzeichnet, dass

5 (a) die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 20 m<sup>2</sup>/g aufweisen,

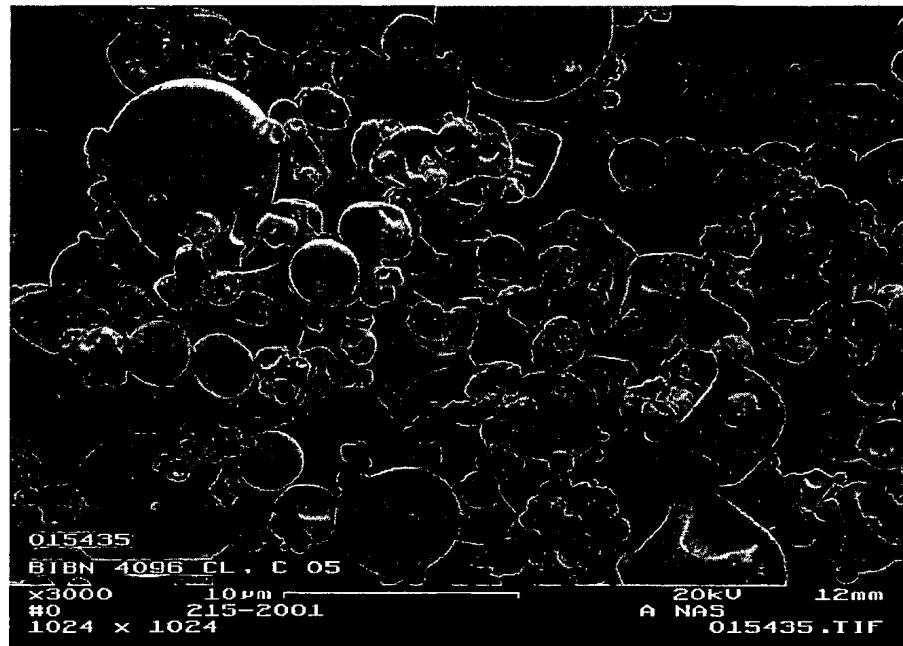
(b) der Kennwert  $Q_{(5.8)}$  zwischen 50% und 100% und

10 (c) der Parameter  $X_{50}$  zwischen 1 µm und 6 µm liegt.

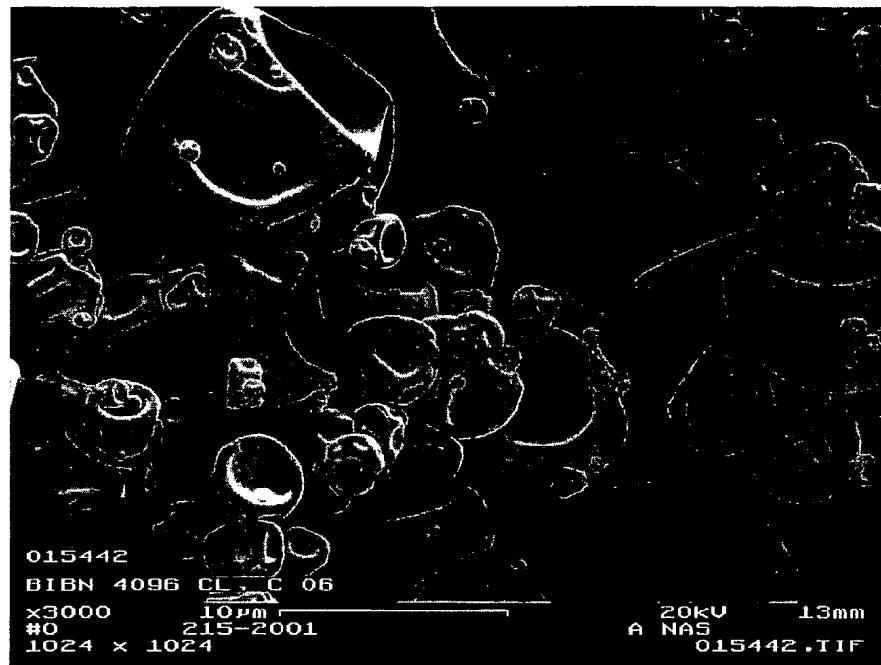
14. Pulverinhalativum gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Partikel eine spezifische Oberfläche zwischen 1 m<sup>2</sup>/g und 10 m<sup>2</sup>/g aufweisen.

15 15. Pulverinhalativum gemäß einem der Ansprüche 13 bis 14, erhältlich nach einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 9 bis 12.

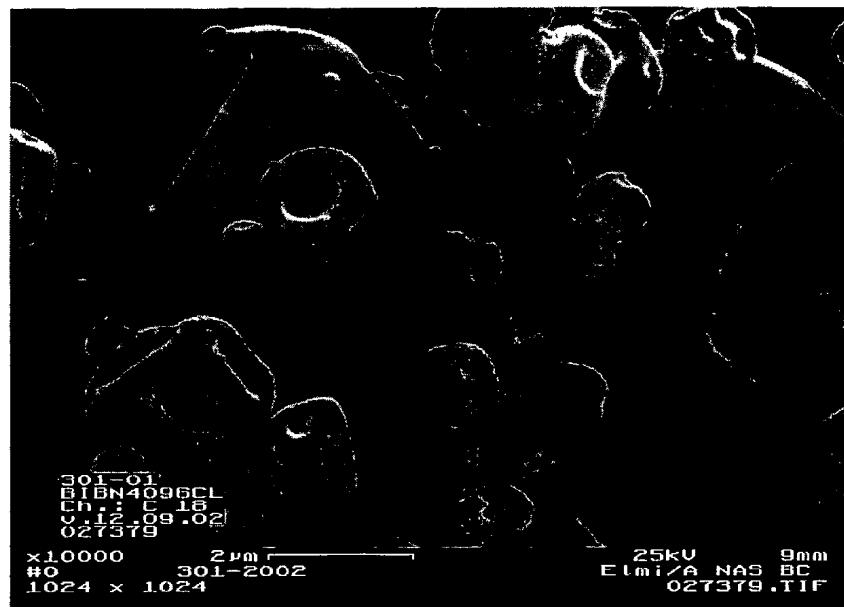
Figur 1: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wässrige Sprühlösung; Beispiel 1).



Figur 2: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wässrige Sprühlösung, Beispiel 2).

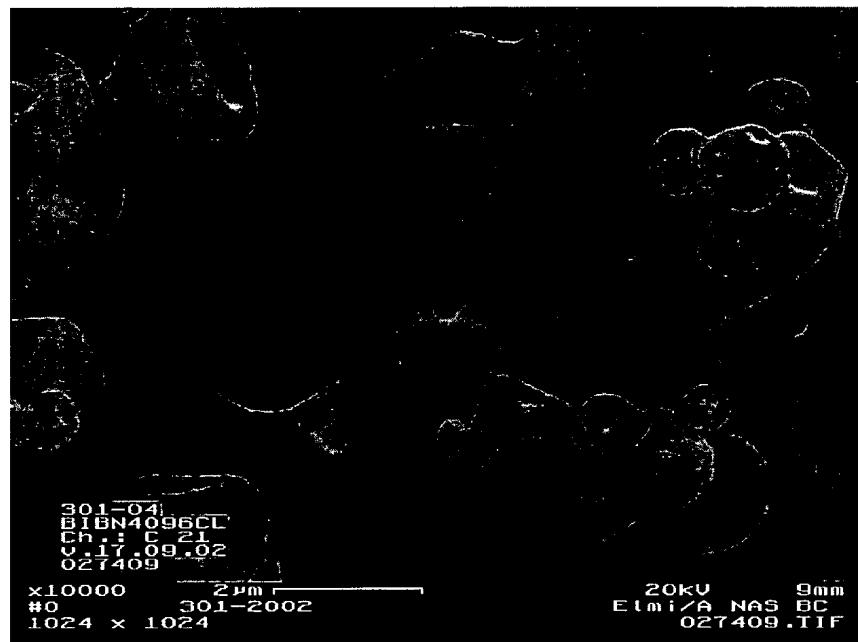


Figur 3: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wässrige Sprühlösung, Beispiel 3).



5

Figur 4: Rasterelektronisches Bild von Mikropartikeln des BIBN4096-Hydrochlorids, hergestellt nach dem erfindungsgemäßen Verfahren (wässrige Sprühlösung, Beispiel 4).



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7	C07K/065	A61K38/05	A61K9/12	C07D401/14	C07D401/239
	C07D401/213	C07D401/211	A61K31/517	A61P25/06	

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ;ENTZEROOTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19 March 1998 (1998-03-19) Formel 154; Seiten 1, 172,173,175,176, Beispiel IV	1-4,8, 13-15
Y	Formel 154; Seiten 1, 172,173,175,176, Beispiel IV	5-7
X	WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI () 15 February 2001 (2001-02-15) Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5	1-4, 13-15
Y	Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5	5-7
Y	US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26 December 2000 (2000-12-26) column 2-3; example 1	5-7
	---	
		-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

## ° Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

25 July 2003

08/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schmidt, Harald

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	DOODS H ET AL: "Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist" BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY, BASINGSTOKE, HANTS, GB, vol. 129, no. 3, 2000, pages 420-423, XP000992559 ISSN: 0007-1188 the whole document ----	
A	WO 01 32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST ;LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI C) 10 May 2001 (2001-05-10) page 9; examples 2-8 ----	
A	WO 00 24362 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH) 4 May 2000 (2000-05-04) page 7 -page 8; claims 1,19 -----	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date	
WO 9811128	A 19-03-1998		DE 19636623 A1 DE 19720011 A1 AU 721035 B2 AU 4119697 A BG 103250 A BR 9712023 A CN 1230196 A CZ 9900823 A3 EE 9900115 A WO 9811128 A1 EP 0927192 A1 HR 970481 A1 JP 2000505100 T NO 991130 A NZ 334543 A PL 331989 A1 SK 29799 A3 TR 9900537 T2 TW 477792 B TW 498076 B US 6344449 B1 US 2001036946 A1 ZA 9708083 A HU 9904501 A2 KR 2000044040 A		12-03-1998 19-11-1998 22-06-2000 02-04-1998 31-05-2000 31-08-1999 29-09-1999 16-06-1999 15-10-1999 19-03-1998 07-07-1999 31-08-1998 25-04-2000 05-05-1999 23-06-2000 16-08-1999 13-03-2000 21-07-1999 01-03-2002 11-08-2002 05-02-2002 01-11-2001 17-12-1999 28-04-2000 15-07-2000
WO 0110425	A 15-02-2001		DE 19937304 A1 AU 6992800 A BG 106391 A BR 0013009 A CA 2378428 A1 CN 1370069 T CZ 20020497 A3 EE 200200061 A WO 0110425 A2 EP 1207884 A2 HU 0202397 A2 JP 2003506403 T NO 20020605 A SK 1972002 A3 TR 200200359 T2 US 6521609 B1		15-03-2001 05-03-2001 30-09-2002 30-04-2002 15-02-2001 18-09-2002 12-06-2002 15-04-2003 15-02-2001 29-05-2002 28-10-2002 18-02-2003 07-02-2002 04-06-2002 21-05-2002 18-02-2003
US 6165506	A 26-12-2000		AT 219932 T AU 5677099 A CA 2342309 A1 DE 69902046 D1 DE 69902046 T2 EP 1109536 A1 JP 2002524413 T WO 0013672 A1		15-07-2002 27-03-2000 16-03-2000 08-08-2002 27-02-2003 27-06-2001 06-08-2002 16-03-2000
WO 0132144	A 10-05-2001		AU 4235300 A CA 2389219 A1 CN 1384733 T EP 1223915 A1 JP 2003513031 T NO 20021800 A		14-05-2001 10-05-2001 11-12-2002 24-07-2002 08-04-2003 24-06-2002

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01482

Patent document cited in search report	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 0132144	A		WO 0132144 A1 US 6518239 B1	10-05-2001 11-02-2003
WO 0024362	A	04-05-2000	US 6509005 B1 AU 2143000 A BR 9915095 A CA 2344637 A1 CN 1324236 T EP 1124551 A2 JP 2002528399 T WO 0024362 A2 US 2002031480 A1	21-01-2003 15-05-2000 15-01-2002 04-05-2000 28-11-2001 22-08-2001 03-09-2002 04-05-2000 14-03-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

## A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7	C07K5/065	A61K38/05	A61K9/12	C07D401/14	C07D401/239
	C07D401/213	C07D401/211	A61K31/517	A61P25/06	

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, WPI Data, EMBASE

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 11128 A (EBERLEIN WOLFGANG ;ENTZEROTH MICHAEL (DE); HALLERMAYER GERHARD (DE) 19. März 1998 (1998-03-19) Formel 154; Seiten 1, 172,173,175,176, Beispiel IV	1-4,8, 13-15
Y	---	5-7
X	WO 01 10425 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA ;EBERLEIN WOLFGANG (DE); DOODS HENRI () 15. Februar 2001 (2001-02-15) Seite 3, Verbindung (A); Seiten 14 und 16; Beispiel IV, Anspruch 5	1-4, 13-15
Y	---	5-7
Y	US 6 165 506 A (JAIN RAJEEV A ET AL) 26. Dezember 2000 (2000-12-26) Spalte 2-3; Beispiel 1	5-7
	---	-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&amp;" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

25. Juli 2003

08/08/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Schmidt, Harald

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

## C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>DOODS H ET AL: "Pharmacological profile of BIBN4096BS, the first selective small molecule CGRP antagonist"          BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY,          BASINGSTOKE, HANTS, GB,          Bd. 129, Nr. 3, 2000, Seiten 420-423,          XP000992559          ISSN: 0007-1188          das ganze Dokument</p> <p>---</p>	
A	<p>WO 01 32144 A (INHALE THERAPEUTIC SYST          ;LECHUGA BALLESTEROS DAVID (US); KUO MEI          C) 10. Mai 2001 (2001-05-10)          Seite 9; Beispiele 2-8</p> <p>---</p>	
A	<p>WO 00 24362 A (UNIV VIRGINIA COMMONWEALTH)          4. Mai 2000 (2000-05-04)          Seite 7 -Seite 8; Ansprüche 1,19</p> <p>-----</p>	

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9811128	A	19-03-1998	DE	19636623 A1		12-03-1998
			DE	19720011 A1		19-11-1998
			AU	721035 B2		22-06-2000
			AU	4119697 A		02-04-1998
			BG	103250 A		31-05-2000
			BR	9712023 A		31-08-1999
			CN	1230196 A		29-09-1999
			CZ	9900823 A3		16-06-1999
			EE	9900115 A		15-10-1999
			WO	9811128 A1		19-03-1998
			EP	0927192 A1		07-07-1999
			HR	970481 A1		31-08-1998
			JP	2000505100 T		25-04-2000
			NO	991130 A		05-05-1999
			NZ	334543 A		23-06-2000
			PL	331989 A1		16-08-1999
			SK	29799 A3		13-03-2000
			TR	9900537 T2		21-07-1999
			TW	477792 B		01-03-2002
			TW	498076 B		11-08-2002
			US	6344449 B1		05-02-2002
			US	2001036946 A1		01-11-2001
			ZA	9708083 A		17-12-1999
			HU	9904501 A2		28-04-2000
			KR	2000044040 A		15-07-2000
-----						
WO 0110425	A	15-02-2001	DE	19937304 A1		15-03-2001
			AU	6992800 A		05-03-2001
			BG	106391 A		30-09-2002
			BR	0013009 A		30-04-2002
			CA	2378428 A1		15-02-2001
			CN	1370069 T		18-09-2002
			CZ	20020497 A3		12-06-2002
			EE	200200061 A		15-04-2003
			WO	0110425 A2		15-02-2001
			EP	1207884 A2		29-05-2002
			HU	0202397 A2		28-10-2002
			JP	2003506403 T		18-02-2003
			NO	20020605 A		07-02-2002
			SK	1972002 A3		04-06-2002
			TR	200200359 T2		21-05-2002
			US	6521609 B1		18-02-2003
-----						
US 6165506	A	26-12-2000	AT	219932 T		15-07-2002
			AU	5677099 A		27-03-2000
			CA	2342309 A1		16-03-2000
			DE	69902046 D1		08-08-2002
			DE	69902046 T2		27-02-2003
			EP	1109536 A1		27-06-2001
			JP	2002524413 T		06-08-2002
			WO	0013672 A1		16-03-2000
-----						
WO 0132144	A	10-05-2001	AU	4235300 A		14-05-2001
			CA	2389219 A1		10-05-2001
			CN	1384733 T		11-12-2002
			EP	1223915 A1		24-07-2002
			JP	2003513031 T		08-04-2003
			NO	20021800 A		24-06-2002

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/01482

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 0132144	A	WO	0132144 A1	10-05-2001
		US	6518239 B1	11-02-2003
WO 0024362	A 04-05-2000	US	6509005 B1	21-01-2003
		AU	2143000 A	15-05-2000
		BR	9915095 A	15-01-2002
		CA	2344637 A1	04-05-2000
		CN	1324236 T	28-11-2001
		EP	1124551 A2	22-08-2001
		JP	2002528399 T	03-09-2002
		WO	0024362 A2	04-05-2000
		US	2002031480 A1	14-03-2002